

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-074370

(43)Date of publication of application : 28.03.1991

(51)Int.Cl.

C07D241/12
A61K 31/495
A61K 31/495
C07D241/16
C07D241/24
C07D405/06
C07D409/04

(21)Application number : 01-210183

(71)Applicant : TERUMO CORP

(22)Date of filing : 16.08.1989

(72)Inventor : SUZUKI TADAHIKO
SUWABE YASUSHI
FUJITAKE MASAYUKI
OTA AKIHIRO

(54) PYRAZINE DERIVATIVE AND PLATELET AGGLUTINATION INHIBITING AGENT OR ANTIINFLAMMATORY AGENT CONTAINING THE SAME

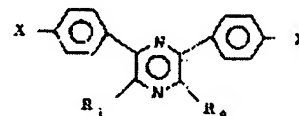
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I (X is H, halogen, CN, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, etc., R₁ is H, halogen or lower alkyl; R₂ is H, halogen, CN, lower alkyl, benzyl, naphthylmethyl, thienylmethyl, carboxyl, etc.).

EXAMPLE: 2-Ethyl-3,5-diphenylpyrazine.

USE: A platelet agglutination-inhibiting agent or antiinflammatory agent.

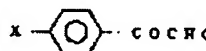
PREPARATION: A hydroxamic acid derivative of formula II is thermally reacted with a glyoxal derivative of formula III in a proper organic solvent to prepare a compound of formula IV, which is reacted with a trialkyl boron to provide the compound of formula I.



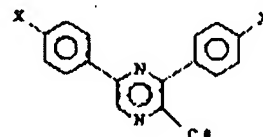
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-74370

⑮ Int. Cl.⁹C 07 D 241/12
A 61 K 31/495

識別記号

A B E
A C B

庁内整理番号

6529-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)3月28日

C 07 D 241/16
241/24
405/06
409/046529-4C
6529-4C
9051-4C
9051-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 23 頁)

⑭ 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

⑯ 特 願 平1-210183

⑰ 出 願 平1(1989)8月16日

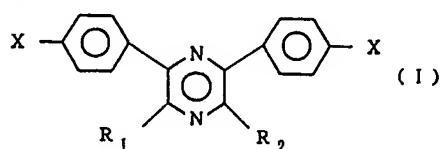
⑱ 発 明 者 鈴 木 忠 彦 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 テルモ株式会社内
 ⑲ 発 明 者 諏 訪 部 泰 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 テルモ株式会社内
 ⑲ 発 明 者 藤 嶽 真 之 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 テルモ株式会社内
 ⑲ 発 明 者 太 田 明 廣 東京都江戸川区西小岩3丁目10番8号
 ⑳ 出 願 人 テ ル モ 株 式 会 社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
 ㉑ 代 理 人 弁 理 士 高 木 千 嘉 外 1 名

明 細 書

1. 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R₁は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基、

ナフチルメチル基、チエニルメチル基、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシ基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及びR₁が水素原子を示し、R₂がメチル基を示す場合を除く)で表されるピラジン誘導体。

(2) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする血小板凝集抑制剤。

(3) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする抗炎症剤。

3. 発明の詳細な説明

1. 発明の背景

技 術 分 野

本発明は新規なピラジン誘導体、及びこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤に関する。

本発明のピラジン誘導体は強力な血小板凝集抑制作用を有するので、血小板凝集に起因する疾患、即ち血栓等の予防に有効である。

また一般に、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を

有する化合物は、抗炎症作用を有することが知られており、本発明のピラジン誘導体は上記阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用されうる。

先行技術

抗血小板凝集抑制作用を有するピラジン誘導体は種々知られているが、より改善された薬物の出現が望まれている。また、心筋梗塞や脳血栓といった血栓症は、近年成人病の中で大きな割合を占めるに至っており、これを有効に予防する抗血栓剤の出現が強く望まれている。

II. 発明の目的

本発明者等は多くの新規なピラジン誘導体を合成し、それらの薬理活性を鋭意研究した結果、特定のピラジン誘導体が優れた血小板凝集抑制作用およびシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有することを見出し本発明を完成させた。

したがって、本発明は新規なピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤を提供することを目的とする。

かかる目的を達成するため本発明は下記の構成

— 3 —

除く)で表されるピラジン誘導体。

2. 前記、一般式(I)で表されるピラジン誘導体を含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤。

III. 発明の具体的説明

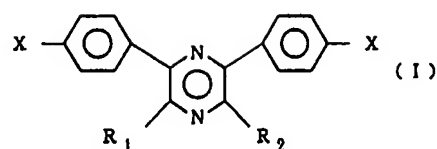
本発明によれば前記、一般式(I)を有する新規なピラジン誘導体が提供される。

前記、一般式(I)において、Xは水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ)、低級アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ)、またはジ低級アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ)を示す。

R₁は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、

を有する。

1. 一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R₁は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R₂は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、チエニルメチル基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシ基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及びR₁が水素原子を示し、R₂がメチル基を示す場合を

— 4 —

臭素、フッ素)、または低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)を示す。

R₂は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基(例えば3-、または4-メチルベンジル、3-、または4-エチルベンジル、3-、または4-メトキシベンジル、3-、または4-エトキシベンジル、3-、または4-プロポキシベンジル、3-、4-メチレンジオキシベンジル)、ナフチルメチル基、チエニルメチル基(例えば2-、または3-チエニルメチル)、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基(例えば4-、または5-メチル-2-、または3-チエニルメチル)を示す。

— 6 —

前記式(1)を有するピラジン誘導体の好適な化合物の例としては次のものがあげられる。

2-エチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-プロピル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-イソプロピル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-ブチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

- 7 -

2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル)ピラジン

- 9 -

2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル)ピラジン

- 8 -

2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン

- 10 -

2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス
(p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ジフェ
ニルピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-クロロフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-プロモフェニル)ピラジン

- 11 -

2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ク
ロロフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ブ
ロモフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-フ
ルオロフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-シ
アノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-メ
チルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-エ
チルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-
n-プロピルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-
n-ブチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-メ
トキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-エ
トキシフェニル)ピラジン

- 13 -

2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-フルオロフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-シアノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-メチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-エチルフェニル)ピラジン
2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス
(p-n-プロピルフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルエチ
ルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルプロ
ピルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルプロ
ピルアミノフェニル)ピラジン
2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジプロピル
アミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ジフェニルピ
ラジン

- 12 -

2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-イ
ソプロポキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ブ
トキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-イ
ソブトキシフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-メ
チルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-エ
チルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ブ
ロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-イ
ソプロピルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ブ
チルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ジ
メチルアミノフェニル)ピラジン
2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ジ
エチルアミノフェニル)ピラジン

- 14 -

2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-エチル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-メチル-6-n-プロピル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン

- 15 -

2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ジフェニルピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

- 17 -

2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン

- 16 -

2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-メチル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル)ピラジン

- 18 -

2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - ブチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - n - ブチル - 3.5 - ビス
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジフェニ
ルピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - クロロフェニル) ピラジン

- 19 -

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ブトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソブトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ブチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

- 21 -

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - プロモフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - フルオロフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - シアノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - n - プロピルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - n - ブチルフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エトキシフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン

- 20 -

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン
2.6 - ジエチル - 3.5 - ジフェニルピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - クロロフェ
ニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - プロモフェ
ニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - フルオロ
フェニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - シアノフェ
ニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - メチルフェ
ニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - エチルフェ
ニル) ピラジン
2.8 - ジエチル - 3.5 - ビス (p - n - プロピ

- 22 -

ルフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソプロピ

ルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ジフェニルピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-ブ

- 23 -

ロモフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-n-プロピルフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-ブ

- 25 -

- 24 -

トキシフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-プロピルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2-エチル-6-n-プロピル-ビス(p-メ

- 26 -

(p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-プロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス

- 31 -

(p-n-プロピルフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-n-ブチルフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-メトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-エトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ブトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-イソブトキシフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-メチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-エチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-プロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 33 -

(p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-n-ブチル-3,5-ビス
 (p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ジフェニ
 ルピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-クロロフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ブロモフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-フルオロフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-シアノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-メチルフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-エチルフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 32 -

(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-メチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-エチルプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2-エチル-6-イソブチル-3,5-ビス
 (p-ジプロピルアミノフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ジフェニルピ
 ラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ク
 ロロフェニル)ピラジン
 2,6-ジ-n-プロピル-3,5-ビス(p-ブ

- 34 -

ロモフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-プロビルフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブ

- 35 -

チルプロビルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルプロビルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ジプロビルアミノフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ジフェニルピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-プロモフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

- 37 -

トキシフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソプトキシフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-プロビルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソプロビルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル)ピラジン

2,6-ジ-n-プロビル-3,5-ビス(p-メ

- 36 -

ビス(p-n-プロビルフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-イソプトキシフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-ビス(p-プロビルアミノフェニル)ピラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

- 38 -

ビス (p-イソプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-ブチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-ジメチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-ジエチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-メチルエチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-メチルプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-エチルプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソプロビル-3,5-

ビス (p-ジプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ジ

- 39 -

ス (p-エトキシフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-イソプロボキシフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-ブトキシフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-イソブトキシフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-メチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-エチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-プロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-イソプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-ブチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-ジメチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

- 41 -

フェニルビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-クロロフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-ブロモフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-フルオロフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-シアノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-メチルフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-エチルフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-n-プロビルフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-n-ブチルフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-メトキシフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

- 40 -

ス (p-ジエチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-メチルエチルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-メチルプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-エチルプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-n-ブチル-3,5-ビス

ス (p-ジプロビルアミノフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソブチル-3,5-ジ

フェニルビラジン

2-n-プロビル-6-イソブチル-3,5-ビス

ス (p-クロロフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソブチル-3,5-ビス

ス (p-ブロモフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソブチル-3,5-ビス

ス (p-フルオロフェニル) ビラジン

2-n-プロビル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 42 -

ス (p-シアノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-メチルフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-エチルフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-n-プロピルフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-n-ブチルフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-メトキシフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-エトキシフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-イソプロポキシフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-ブトキシフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-イソブトキシフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ

- 43 -

ジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-ジプロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ジフェニルビラ
 ジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-クロ
 ロフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-プロ
 モフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-フル
 オロフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-シア
 ノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-メチ
 ルフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-エチ
 ルフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-n-
 プロピルフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-n-

- 45 -

ス (p-メチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-エチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-プロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-イソプロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-ブチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-ジメチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-ジエチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-メチルエチルアミノフェニル) ビラジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-メチルプロピルアミノフェニル) ビラ
 ジン
 2-n-プロピル-6-イソブチル-3,5-ピ
 ス (p-エチルプロピルアミノフェニル) ビラ

- 44 -

ブチルフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-メト
 キシフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-エト
 キシフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-イソ
 プロポキシフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-ブト
 キシフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-イソ
 ブトキシフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-メチ
 ルアミノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-エチ
 ルアミノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-プロ
 ピルアミノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-イソ
 プロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス (p-ブチ

- 46 -

ルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-ジ-イソプロピル-3,5-ビス(p-ジプロ

- 47 -

ス(p-メトキシフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-プロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビ

- 49 -

ロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ジフェニルピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビ

- 48 -

ス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン

2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル) ピラジン

2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビ

- 50 -

ス (p-フルオロフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-シアノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-エチルフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-n-プロピルフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-n-ブチルフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-エトキシフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-イソプロポキシフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-ブトキシフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス

— 51 —

2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-エチルプロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-ジプロピルアミノフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ジフェニルビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-クロロフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-ブromoフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-フルオロフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-シアノフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-メチルフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-エチルフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-n-

— 53 —

ス (p-イソブトキシフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-エチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-プロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-イソプロピルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-ブチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-ジメチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-ジエチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルエチルアミノフェニル) ビラジン
 2-イソプロピル-6-イソブチル-3,5-ビス (p-メチルプロピルアミノフェニル) ビラジン

— 52 —

プロピルフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-n-ブチルフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-エトキシフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-イソプロポキシフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-ブトキシフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-イソブトキシフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-メチルアミノフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-エチルアミノフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-プロピルアミノフェニル) ビラジン
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス (p-イソ

— 54 —

プロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ・n-ブチル-3,5-ビス(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-プロモフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-フルオロフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-シアノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-メチルフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-エチルフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-n-プロピルフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-n-ブチルフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-メトキシフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-エトキシフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 55 -

(p-ブトキシフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-イソブトキシフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-メチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-エチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-プロピルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-イソプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 57 -

(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-プロモフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-n-

- 58 -

プロピルフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-n-
ブチルフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メト
キシフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エト
キシフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-イソ
プロポキシフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ブト
キシフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-イソ
ブトキシフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチ
ルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エチ
ルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-プロ
ピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-イソ

プロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ブチ
ルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ジメ
チルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ジエ
チルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチ
ルエチルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチ
ルプロピルアミノフェニル) ピラジン

2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エチ
ルプロピルアミノフェニル) ピラジン

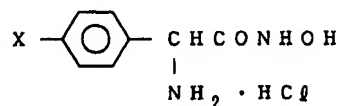
2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ジブ
ロピルアミノフェニル) ピラジン

ピラジン誘導体(I)は下記の方法によって製造
される。

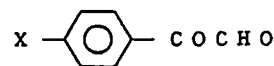
ピラジン誘導体(I)は式

(以下余白)

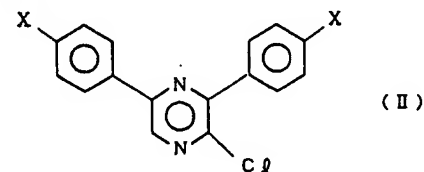
- 59 -



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)
を有するヒドロキサム酸誘導体と式



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)
を有するグリオキサール誘導体を適当な有機溶媒
中で加熱して式



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)
を有する(II)を製造し、ピラジン誘導体(II)
をトリアルキルホウ素と反応させることにより製
造される。

- 61 -

- 60 -

本発明のピラジン誘導体は、血小板の凝集を阻
害する作用を有するので、血小板凝集抑制剤とし
て脳血栓等の予防に有効に使用される。さらに本
発明のピラジン誘導体はシクロオキシゲナーゼ阻
害作用を有し、抗炎症剤としても使用されうる。
投与量は一般に成人1日量約30~600mgであり、
必要により1~3回に分けて投与するのがよい。
投与方法は投与に適した任意の形態をとることが
でき、特に経口投与が望ましいが、静注も可能で
ある。

本発明の化合物は単独または通常の方法で製剤
担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カ
プセル剤、顆粒剤に製剤化される。担体あるいは
賦形剤の例として炭酸カルシウム、リン酸カルシ
ウム、でんぷん、しょ糖、乳糖、クルク、ステア
リン酸マグネシウム等があげられる。本発明の化
合物は、上記の固形剤の他に油性懸濁剤、シロッ
プのような液剤とすることもできる。

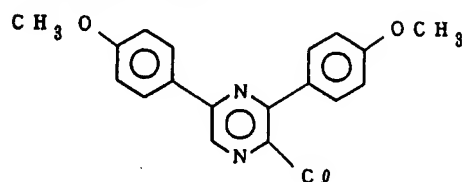
本発明の化合物をサイクロデキストリンで包接
し安定化することもできる。

- 62 -

次に実施例および薬理試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



p-メトキシフェニルグリオキサリドレート(70.57g, 0.43mmol)及びp-メトキシフェニルグリシンヒドロキサム酸・HCl(68.76g, 0.30mmol)を用いてG. Dunn, J. A. Elvidge, G. T. Newbold, D. W. G. Ramsay, P. S. Spring and W. Sweeney, J. Chem. Soc., 2707(1949)の方法により、2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(10.08g, 収率11%)を得る。融点160~161℃(無色針状晶、ベンゼンより再結晶)。

— 63 —

Me₃Al-ヘキサン溶液(0.7ml, 1.3mmol)を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(10ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)に付すと、2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(609mg, 99%)を得る。融点117~118℃(無色針状晶、MeOHより再結晶)。

元素分析値C₁₉H₁₈N₂O₂に対する

計算値: C, 74.49; H, 5.92; N, 9.15

実験値: C, 74.39; H, 5.92; N, 9.25

Mass: m/z 306 (M⁺)

¹H-NMR(CDCl₃/TMS): δ 2.45(s, 3H), 3.60(s, 6H), 6.67(d, J=9Hz, 4H), 7.30(d, J=9Hz, 2H), 7.68(d, J=9Hz, 2H), 8.42(s, 1H)ppm.

— 65 —

元素分析値C₁₈H₁₈ClN₂に対する

計算値: C, 66.16; H, 4.83; N, 8.57

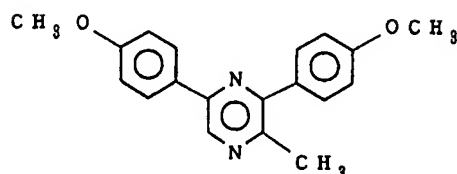
実験値: C, 66.39; H, 4.55; N, 8.61

Mass: m/z 326 (M⁺)

¹H-NMR(CDCl₃/TMS): δ 3.85(s, 6H), 6.95(d, J=8Hz, 2H), 6.98(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 2H), 8.80(s, 1H)ppm.

実施例 2

2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成

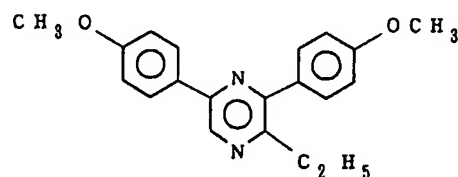


2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(652mg, 2mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116mg, 0.1mmol)の無水ジオキサン(10ml)溶液に15%

— 64 —

実施例 3

2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(487.5mg, 1.5mmol)、無水K₂CO₃(355.5mg, 2.25mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg, 0.075mmol)の無水DMF(7.5ml)溶液に15%Et₃B-ヘキサン溶液(1.5ml, 1.5mmol)を加えた後、アルゴン気流下、3時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(20ml)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製,

— 66 —

20mm×200 mm, 溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すと、2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(394mg, 79%)を得る。融点98.5~99.5℃(黄色針状晶, MeOHより再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2O_2$ に対する

計算値: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74

実験値: C, 75.03; H, 6.25; N, 8.73

Mass: m/z 320 (M^+)

1H -nmr($CDCl_3$ / TMS): δ 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 2.90 (q, J=7Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 6.97 (d, J=9Hz, 2H), 7.55 (d, J=9Hz, 2H), 7.98 (d, J=9Hz, 2H), 8.80 (s, 1H) ppm.

(以下余白)

- 67 -

ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 $C_{18}H_{18}N_2$ に対する

計算値: C, 83.04; H, 6.20; N, 10.76

実験値: C, 83.14; H, 6.25; N, 10.89

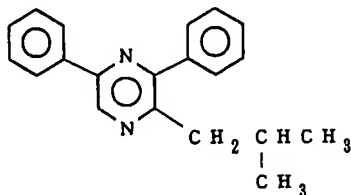
Mass: m/z 260 (M^+)

1H -nmr($CDCl_3$ / TMS):

δ 2.57 (s, 6H), 7.13-7.87 (m, 10H) ppm.

実施例 5

2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成

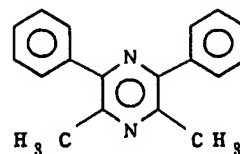


2-クロロ-3,5-ジフェニルピラジン (538 mg, 2 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (118mg, 0.1 mmol) の無水ジオキサン (5 ml) 溶液に15% i-Bu₃Al の

- 69 -

実施例 4

2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン (1.20 g, 4 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (232mg, 0.2 mmol) の無水ジオキサン (15 ml) 溶液に15% Me₃Al-ヘキサン溶液 (2.9 ml, 5.3 mmol) を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水 (20 ml) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付すと、2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン (900mg, 87%) を得る。融点99.5~100.5℃ (無色板状晶,

- 68 -

ヘキサン溶液 (3 ml, 2 mmol) を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。冷後、水を加え、10% HCl で酸性とし、減圧下溶媒を留去する。それを10% KOH で中和した後、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Wakogel C-200, 10 g, 溶媒 ヘキサン:エーテル) に付すと、2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン (340mg, 59%) を得る。融点107~108℃ (無色針状晶, ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2$ に対する

計算値: C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71

実験値: C, 83.47; H, 7.00; N, 9.86

Mass: m/z 288 (M^+),

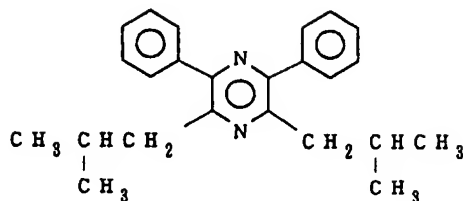
246 ($M^+ - CH_3CH=CH_2$)

1H -nmr($CDCl_3$ / TMS): δ 0.81 (d, J=7.5Hz, 6H), 1.93-2.40 (m, 1H), 2.84 (m, J=7.5Hz, 2H), 7.40-7.70 (m, 8H), 8.03-8.20 (m, 2H), 8.97 (s, 1H) ppm.

- 70 -

実施例 6

2,6 - ジイソブチル - 3,5 - ジフェニルピラジンの合成



2,6 - ジクロロ - 3,5 - ジフェニルピラジン (1.204 g, 4 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (484 mg, 0.4 mmol) の無水ジオキサン (10 ml) 溶液に 15% i-Bu₃Al - ヘキサン溶液 (12 ml, 8 mmol) を加えた後、アルゴン気流下、20 時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 (30 ml) を加え、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (カラム: Kieselgel 60, 280-400 メッシュ, メルク社製, 20 mm × 200 mm, 溶媒 ヘキサン: CH₂Cl₂ = 2:1) に付す

- 71 -

ピラジン (326 mg, 1 mmol), NaCO₂Na (102 mg, 1.5 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (58 mg, 0.05 mmol) の無水 DMF (5 ml) 溶液にアルゴン気流下、100℃、2 時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 (20 ml) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (カラム: Kieselgel 60, 230-400 メッシュ, メルク社製, 20 mm × 200 mm, 溶媒 CH₂Cl₂) に付すと、3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン (225 mg, 77%) を得る。融点 142~143.5℃ (無色針状晶, シクロヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C₁₈H₁₆N₂O₂ に対する

計算値: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58

実験値: C, 74.24; H, 5.51; N, 9.66

Mass: m/z 292 (M⁺),

¹H-NMR (CDCl₃ / TMS): δ 3.80 (s, 6H),

6.93 (d, J=9Hz, 4H), 8.20 (d, J=9Hz, 4H),

8.73 (s, 1H) ppm.

- 73 -

と、2,6 - ジイソブチル - 3,5 - ジフェニルピラジン (185 mg, 13%) を得る。融点 87~88℃ (無色柱状晶, ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C₂₄H₂₈N₂ に対する

計算値: C, 83.87; H, 8.19; N, 8.13

実験値: C, 83.89; H, 8.24; N, 8.23

Mass: m/z 344 (M⁺),

302 (M⁺ - CH₃CH=CH₂)

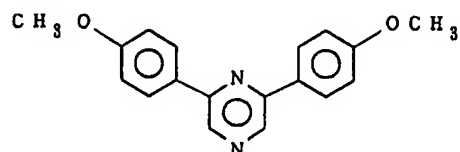
¹H-NMR (CDCl₃ / TMS): δ 0.80 (d, J=

7.5Hz, 12H), 1.95-2.41 (m, 2H), 2.78 (d,

J=7.5Hz, 4H), 7.35-7.63 (m, 10H) ppm.

実施例 7

3,5 - ビス (p-メトキシフェニル) ピラジンの合成

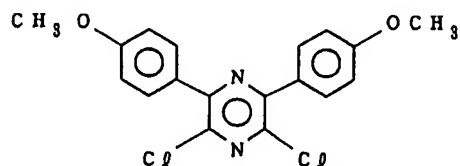


2 - クロロ - 3,5-ビス (p-メトキシフェニル)

- 72 -

実施例 8

2,6 - ジクロロ - 3,5 - ビス (p-メトキシフェニル) ピラジンの合成



2 - クロロ - 3,5 - ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン 1-オキサイド (2.33 g, 6.8 mmol) を含む酢酸エチル (20 ml) 溶液をあらかじめ熱しておいた POCl₃ (42 ml) 中に滴下する。滴下後、30 分間加熱還流する。冷後、反応液を氷水中にあげ、K₂CO₃ でアルカリ性にすると淡黄色の結晶が析出する。これをろ取り、イソプロパノールより再結晶すると融点 176~178℃ の淡黄色針状晶として 2,6-ジクロロ - 3,5 - ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン (1.85 g, 75%) が得られた。

- 74 -

元素分析値 $C_{18}H_{14}N_2$ に対する

計算値: C, 59.85; H, 3.91; N, 7.76

実験値: C, 60.30; H, 3.93; N, 7.81

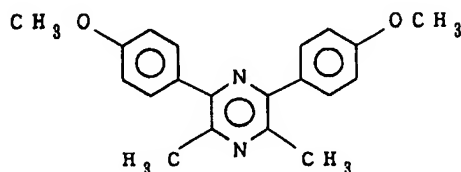
Mass: m/z 360 (M^+),

1H -nmr($CDCl_3$ / TMS): δ 3.85(s, 6H),

6.97(d, J=9Hz, 4H), 7.87(d, J=9Hz, 4H) ppm.

実施例 9

2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(360mg, 1mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(58mg, 0.05mmol)の無水ジオキサン(5ml)溶液に15% Me₃Al-ヘキサン溶液(0.75ml,

1.33mmol)を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(15ml)を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)に付すと、2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(128mg, 40%)を得る。融点142℃(無色針状晶, MeOHより再結晶)。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_2O_2$ に対する

計算値: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74

実験値: C, 75.12; H, 6.22; N, 8.88

Mass: m/z 320 (M^+),

1H -nmr($CDCl_3$ / TMS): δ 2.83(s, 6H),

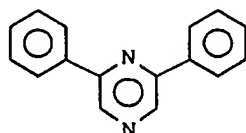
3.83(s, 6H), 6.97(d, J=9Hz, 4H), 7.80(d,

J=9Hz, 4H) ppm.

実施例 10

2,6-ジフェニルピラジンの合成

- 75 -



まず、フェニルグリシンをHCl-MeOHでフェニルグリシンメチルエステルとし、次に、G. Dunn et al., J. Chem. Soc., 2707 (1949)の方法を用いてフェニルグリシンヒドロキサム酸へと導き、このものとフェニルグリオキサールハイドレートにより1-ヒドロキシ-2-ケト-3,5-ジフェニル-1,2-ジヒドロピラジンを合成する。続いて、P. J. Lont et al., Rec. Trav. Chim., 92, 449 (1973), A. Ohta et al., J. Heterocyclic Chem., 20, 311 (1983)の方法により脱N-オキサイド、クロル化、脱クロル化を経て、2,6-ジフェニルピラジンを得る。融点87~88℃(淡黄色針状晶, EtOHより再結晶)。

薬理試験例 1

血小板凝集抑制作用

- 76 -

ウサギ頸動脈より1/10容3.8%クエン酸ナトリウム採血後、該血液を遠心分離し、血小板に富む血漿(PRP: 5×10^5 個/ μ l)を得る。

該PRP 200 μ l及び生食25 μ lをキューベットに入れ、アグリゴメーターにセットし37℃2分間加熱し、試験するピラジン誘導体のエタノール溶液1.25 μ lを加え3分間インキュベートした後、血小板の凝集惹起剤であるアラキドン酸溶液あるいはコラーゲン溶液を加え血小板凝集をアグリゴメーター〔ヘマトレーサーVI: 二光バイオサイエンス(株)〕で測定した。アラキドン酸(80 μ M)またはコラーゲン(15 μ g/ml)によって惹起される血小板凝集に対する50%抑制濃度を表1に示す。アセチルサリチル酸を比較例として用いた。

表1に示す如く本発明のピラジン誘導体は顕著な抗血小板凝集活性を見出した。また、表1に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。尚、表中50%阻害濃度とは本発明に係るピラジン誘導体を導入しない場合の血小板の凝集能を100%とした場合、該ピ

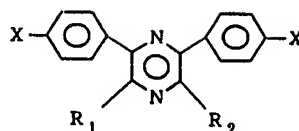
- 77 -

- 78 -

ラジン誘導体の導入により前記血小板の凝集能を
50%まで抑制する為に要したピラジン誘導体溶液
濃度を意味する。

(以下余白)

表 1 抗血小板凝集活性



実施例 No.	X	R ₁	R ₂	I C ₅₀	
				アラキドン酸	コラーゲン
1	OCH ₃	H	Cl	1.2×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵
2	OCH ₃	H	CH ₃	1.3×10 ⁻⁵	3.5×10 ⁻⁵
3	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	1.45×10 ⁻⁶	4.1×10 ⁻⁵
4	H	CH ₃	CH ₃	2.1×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵
5	H	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	4.5×10 ⁻⁵	1.3×10 ⁻⁵
6	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	2.5×10 ⁻⁵	2.0×10 ⁻⁵
7	OCH ₃	H	H	8.4×10 ⁻⁶	3.0×10 ⁻⁵
8	OCH ₃	Cl	Cl	3.3×10 ⁻⁶	6.0×10 ⁻⁵
9	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	6.2×10 ⁻⁸	4.0×10 ⁻⁵
10	H	H	H	5.6×10 ⁻⁶	1.4×10 ⁻⁵
アセチル サリチル酸 (対 照)	-	-	-	2.7×10 ⁻⁵	8.2×10 ⁻⁵

- 80 -

薬理試験例 2

シクロオキシゲナーゼ阻害作用

ウサギ頸動脈よりカニューレを用い、3.8%クエン酸ナトリウム溶液 1 容に対し 9 容の血液を遠沈管に採取する。遠心分離により多血小板血漿を得る。多血小板血漿にその 1/10 容の 17 mM EDTA 溶液を加えよく混合後、室温にて 2500 回転/分、10 分間遠心分離操作を行う。上清を捨て洗浄液（塩化ナトリウム 134 mM, トリスアミノメタン 15 mM, EDTA 1 mM, D-グルコース 5 mM を蒸留水に溶解し、1 規定塩化水素で pH 7.4 に調整したもの）約 3 ml で血小板を再懸濁し、室温にて 2000 回転/分、10 分間遠心分離する。上清を捨て沈澱している血小板を pH 8.0 の 1/15 M リン酸緩衝液で再懸濁し、血小板数を $6 \sim 8 \times 10^5$ 個/ μ l に調整する。

こうして得られた洗浄血小板をシクロオキシゲナーゼ酵素源とする。

アラキドン酸 3 μ g、¹⁴C 標識アラキドン酸（トルエン溶液）0.2 μ Ci (1 μ g) を共検付試験管に入

入れ、プロピレングリコール/エタノール混合液（1:3 容）を 1 滴加え窒素ガス下でエタノール及びトルエンを蒸発させる。ここに検体溶液を 50 μ l 加え、さらに洗浄血小板を 500 μ l 加え、37℃で 3 分間反応させる。

水冷しながら 0.5 規定塩化水素 3 滴を加え pH を 2~3 にする。酢酸エチル 2 ml を加え 10 分間振とう抽出を行い 4℃で 2500 回転/分、10 分間遠心分離を行う。

上清をフラスコに移し濃縮後、残渣を 100 μ l エタノールに溶解しシリカゲル薄層板（メルク社製 80 F 254）に全量スポットする。

展開溶媒（クロロホルム/メタノール/酢酸/水 = 90:8:1:0.8）で約 18 cm 展開後、ラジオクロマトスキャナーでプロスタグランジン E₂、プロスタグランジン D₂ 及び HHT の放射活性の和を測定し、阻害活性をみた。結果を第 2 に示す。尚、表 2 に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。

- 81 -

- 628 -

- 82 -

表 2 シクロオキシゲナーゼ阻害活性

実施例No.	X	R ₁	R ₂	50%阻害濃度 (モル)
2	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	9.1×10^{-5}
9	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	1.2×10^{-4}

急性毒性

ICR系雄性マウス(5週令)を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のピラジン誘導体のLD₅₀値はいずれも300mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

〔発明の効果〕

本発明によれば新規なピラジン誘導体及びこれを含有する医薬製剤が提供される。

本発明の上記化合物はアラキドン酸あるいはコラーゲンによって誘起される血小板凝集作用を顕著に抑制するので、血小板凝集に起因する疾患、特に心筋梗塞、脳出血後の虚血性発作、脳梗塞等血小板凝集の関与する血栓症の予防剤として使用することができる。

また、本発明の上記化合物はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用することができる。

特許出願人 テルモ株式会社

代理人 弁理士 高木千嘉
(外1名)